

**Некоторые клинические и патофизиологические вопросы
и перспективы хирургической коррекции остеопении
у пациентов с несовершенным остеогенезом**

А.В. Карлов, Т.В. Саприна, Н.А. Кириллова, М.А. Федоров, И.А. Хлусов

***Some clinical and pathophysiological problems and prospects
of osteopenia surgical correction in patients
with osteogenesis imperfecta***

A.V. Karlov, T.V. Saprina, N.A. Kirillova, M.A. Fedorov, I.A. Khlusov

Томский филиал ФГУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова Росмедтехнологий» (Томск)
(генеральный директор — заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор В.И. Шевцов)

У больных с несовершенным остеогенезом применение интрамедуллярного биоактивного остеосинтеза способствует кратковременной коррекции скелетных деформаций. Вместе с тем, интрамедуллярное введение спиц с КФ покрытием является экстремальным фактором, приводящим к истощению регуляторных механизмов ремоделирования поврежденной костной ткани. Для коррекции остеопении перспективным является поиск новых терапевтических и хирургических технологических решений.

Ключевые слова: несовершенный остеогенез, остеопения, интрамедуллярный остеосинтез, спицы, кальцийфосфатное покрытие, маркеры остеогенеза, кровь.

The use of intramedullary bioactive osteosynthesis in patients with osteogenesis imperfecta contributes to short-term correction of skeletal deformities. At the same time, intramedullary insertion of wires with calcium phosphate coating is an extreme factor leading to the breakdown of regulatory mechanisms of damaged bone tissue remodeling. The search of new therapeutic and surgical technological solutions is perspective for osteopenia correction.

Keywords: osteogenesis imperfecta, osteopenia, intramedullary osteosynthesis, wires, calcium phosphate coating, osteogenesis markers, blood.

ВВЕДЕНИЕ

Несовершенный остеогенез (osteogenesis imperfecta) — группа наследственных патологических состояний, характеризующихся недоразвитием костной ткани, склонностью к патологическим переломам.

Данное заболевание является наследственным с аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным типом наследования. Частота встречаемости 1:20000-60000. В основе несовершенного остеогенеза (НО) лежат мутации генов синтеза коллагена — COL1A1 (не менее 50 вариантов) и COL1A2 (около 30 вариантов мутаций). Выделяют две формы — врожденную и позднюю. В первом случае дети рождаются мертвыми или погибают в первые недели, имеют укороченные и деформированные конечности с множественными переломами. Поздняя форма манифестирует в детстве [8].

Наиболее часто применяемая классификация по Silience (1979) [19] включает 4 типа заболеваний, которые на практике часто с трудом поддаются разграничению. Для всех них характерным является остеопения и склонность к прогрессирующей деформации. Так как речь идет о генерализованном заболевании соединительной

ткани, то факультативно могут к тому присоединяться и внескелетные симптомы. К таковым относятся: синие склеры, dentinogenesis imperfecta (разрушение дентина зубов), прогрессирующая тугоухость в детском и юношеском возрасте, мягкий связочный аппарат, контрактуры, мышечная гипотония и повышенная частота пупочных и паховых грыж, врожденных пороков сердца и нефролитиаза [18].

Традиционно использовалось паллиативное симптоматическое лечение, направленное на профилактику и устранение переломов, что определяло неблагоприятный прогноз течения заболевания. Необходимость оперативного вмешательства при НО может осуществляться в рамках лечения перелома, при псевдоартрозе, при коррекции неправильной постановки, включая сколиоз, при частых переломах длинных трубчатых костей и контрактурах мягких тканей.

Деформации сегментов при НО устраняют путем корригирующих остеотомий на вершине искривлений. В зависимости от конкретной ситуации прибегают к различным вариантам остеосинтеза — накостному или интрамедуллярному. Однако использование традиционных

методов оперативного лечения у данной категории больных неприемлемо из-за резко выраженной порозности кости, что ведет к повышению процента послеоперационных осложнений, не ликвидируя по сути основную проблему.

В последнее время растет интерес к использованию кальцийфосфатных (КФ) материалов, которые можно использовать в качестве покрытий спиц для интрамедуллярного остеосинтеза. КФ материалы относятся к классу поверхностно-активных биоматериалов, естественных метаболитов костной ткани, обладают уникальной способностью к специфическому накоплению ростовых факторов, молекул адгезии из окружающей среды, что активизирует процессы остеокондукции и остеиндукции [4, 9].

Внимание исследователей привлекает возможность усовершенствования метода остеосинтеза

посредством активного воздействия на формирование костной ткани и её минерализации [1]. Представлены доказательства позитивного влияния имплантатов с биоактивным (кальцийфосфатным) покрытием на локальные регуляторные механизмы, способствующие остеогенезу [2, 5]. При этом экспериментальные результаты применения имплантатов с КФ покрытием свидетельствуют о возможности системной минерализации костной ткани [9], подразумевающей участие дистантных регуляторных систем.

В связи с этим большой фундаментальный и практический интерес представляют текущие вопросы и перспективы хирургической коррекции скелетных деформаций и переломов с использованием интрамедуллярного биоактивного остеосинтеза, ее локального и системного влияния на процессы костного ремоделирования в условиях НО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было выполнено 3 операции пациентам с НО с целью исправления углообразных деформаций различных сегментов нижних конечностей – двойная остеотомия бедренных, большеберцовых костей с фиксацией аппаратом Илизарова, а также напряженное полисегментарное интрамедуллярное армирование спицами с КФ покрытием. Два пациента не имели возможности самостоятельно передвигаться, 1 пациентка с более легкой формой заболевания ходила при помощи костылей.

Для интрамедуллярного остеосинтеза использовали спицы с биоактивным (кальцийфосфатным) покрытием, выполненным анодно-искровым способом [9]. Имплантаты имеют регистрационное удостоверение и сертификат соответствия ГОСТ Р.

Венозную кровь собирали, избегая гемолиза, сыворотку от форменных элементов отделяли центрифугированием в течение часа. Образцы немедленно замораживались при температуре -25°C . Перед проведением исследования все компоненты набора и исследуемая сыворотка выдерживалась при комнатной температуре до достижения ими температуры 18°C . Все образцы анализировались в дублях, в соответствии с требованиями проведения анализа.

Уровни остеокальцина (ОК) тестировали методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением моноклональных антител тест-системы Osteometer BioTech A/S N-MID Osteocalcin One Step ELISA (Nordicbioscience diagnostics, Denmark). ИФА кортизола и парати-

реоидного гормона (ПТГ) проводили наборами фирмы DSL (США) методом конкуренции между немеченым антигеном и фермент-меченым антигеном за ограниченное число мест связывания на антителах. Выявление соматотропного гормона (СТГ) осуществляли наборами фирмы DSL (США) с применением принципа двухстадийного иммуноанализа типа “сэндвич”.

CrossLaps (CL) определяли на автоматическом анализаторе “Eleclys1010” электрохемилюминисцентным способом при помощи наборов, предназначенных для определения С-концевых телопептидов, образующихся при деградации коллагена I типа (β -CrossLaps/serum, “Roche Diagnostics”, Германия). Содержание общей фракции щелочной фосфатазы (ЩФ) и костной фракции ЩФ в сыворотке и плазме выявляли ферментно-колориметрическим способом на автоматическом анализаторе OLYMPUS. Использовались реактивы фирмы OLYMPUS (Япония). Кальций и неорганический фосфор измеряли колориметрическим стандартным методом, рекомендованным ААСС и IFCC [15].

Для определения плотности костной ткани проводилась остеометрия нижних конечностей на ультразвуковом денситометре “Achilles Express” фирмы Lunar General Electric Medical Systems (США). Диагностика изменений костного метаболизма основывалась на выявлении признаков остеопороза и остеопении, определяемых с помощью Т- и Z-критериев, разработанных рабочей группой ВОЗ (1994 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с малой частотой возникновения заболевания даже единичные клинические случаи представляют интерес для ортопедической прак-

тики, тем более в условиях остеосинтеза. Для оценки системного костного метаболизма проводят измерение в крови активности ЩФ и ее кост-

ного изофермента, ОК, уровней кальция и фосфора и С-концевых телопептидов коллагена I типа (CrossLaps) [10, 12, 14]. Значения дистантных маркеров костного ремоделирования, стресс-реализующих и остеотропных гормонов в сыворотке крови были выявлены через 1 месяц в динамике биоактивного остеосинтеза нижних конечностей, предпринятого с целью исправления деформаций нижних конечностей (табл. 1).

Ранее проведенные исследования состояния крови у травматологических больных в динамике биоактивного остеосинтеза выявили развитие выраженной реакции на стресс, сопровождающейся существенным напряжением систем, отвечающих за метаболизм костной ткани [6]. При этом развитие общего адаптационного синдрома (ОАС) может выявить скрытые (компенсированные) в условиях патологии структурно-функциональные нарушения тех или иных систем организма [3].

Индивидуальный анализ у больных НО показал следующие факты.

Пациент 1. Мальчик 6,5 лет, тяжелая форма заболевания, переломы появились после 1 года жизни, до трехлетнего возраста регистрировалось до 10 переломов в год, затем количество снизилось до 4-5 переломов в год, голубые склеры, *dentinogenesis imperfecta*. Передвигается на коляске, переломы возникают спонтанно. Операция: чрезкожная двойная остеотомия правой бедренной кости, правой большеберцовой кости, напряженное полисегментарное интрамедуллярное армирование спицами с КФ покрытием. Проводилась коррекция деформации в течение 30 дней, далее пациент (гражданин Казахстана) был выписан преждевременно. Судить о сроках консолидации, рецидивах деформации не представляется возможным. Через 1 месяц после биоактивного остеосинтеза регистрировались самые низкие показатели кальциемии и кальций/фосфорного соотношения. Маркеры костного образования (остеокальцин, костный изофермент щелочной фосфатазы) в пределах нормы, костной резорбции (CrossLaps) – превышают норму на 33 %, соотношение ОК/Crosslaps составляет 33,6. Данные изменения характеризуют преобладание процессов костной резорбции над остеосинтезом. Кальцийурия у данного пациента в этом периоде оставалась низкой, что указывает на истощение минеральных ресурсов в организме ребенка. В норме содержание ПТГ в сыворотке крови жестко взаимосвязано с уровнем кальция, особенно его ионизированной фракции. У данного пациента в условиях постоянной гипокальциемии нет ожидаемой реакции со стороны паратгормона (вторичного гиперпаратиреоза), что отражает подстройку организма к более низкому, чем в норме, пороговому уровню сывороточного кальция.

Пациент 2. Пациентка 18 лет, после 1 года жизни 2-3 раза в год возникали переломы больше-

берцовых, бедренных костей, ребер. Течение заболевания самое мягкое в сравнении с другими наблюдаемыми больными. Передвигается с помощью костылей. Операция: двойная корригирующая остеотомия левой бедренной кости, левой малоберцовой кости, интрамедуллярное армирование обеих бедренных и большеберцовых костей. Проводилась коррекция деформации в течение 30 дней, срок фиксации составил 4,5 месяца. Наступила консолидация зон остеотомий. Конечность опороспособна, пациентка самостоятельно передвигается без вспомогательных средств. В контрольные сроки также регистрировалась гипокальциемия, маркеры костеобразования ниже возрастной нормы, маркеры костной резорбции – норма. Соотношение ОК/Crosslaps составляет 14,1. Темпы костного обмена по биохимическим маркерам ниже, чем у других наблюдаемых пациентов, что ассоциировано с более благоприятным клиническим течением заболевания, а также более гладким постоперационным периодом. Гипокальциемия в сочетании со сниженным уровнем паратгормона может указывать на вероятное развитие гипопаратиреоза. Пациентка на догоспитальном этапе не консультировалась эндокринологом.

Пациент 3. Мужчина с тяжелой формой заболевания, количество переломов – 6-7 в год. Множественные деформации конечностей, ребер, снижение роста, голубые склеры, *dentinogenesis imperfecta*. Операция: корригирующая остеотомия левой бедренной и большеберцовой костей. Напряженное интрамедуллярное армирование левого бедра. Коррекция деформации проводилась на голени в течение 56 дней, 8 дней фиксации, затем вновь коррекция в течение 87 дней, фиксация в течение 35 дней. Коррекция деформации на бедре проводилась в течение 56 дней, 12 дней фиксации, затем вновь коррекция в течение 56 дней, фиксация в течение 63 дней. Полная консолидация зон остеотомий не наступила. После демонтажа аппарата Илизарова имел место рецидив деформации (умеренные осевые деформации), была наложена циркулярная гипсовая повязка. Конечность неопороспособна. Через месяц после хирургической коррекции с использованием интрамедуллярного армирования спицами с КФ покрытием, биохимический профиль маркеров костеобразования также неблагоприятный: CrossLaps превышает нормативные значения на 70 %, уровень костной фракции щелочной фосфатазы выше нормы в 4 раза, скорость костного обмена высокая (табл. 1). Соотношение ОК/Crosslaps составляет 13,3. Отсутствует реакция со стороны паращитовидных желез на гипокальцемию.

В плане обсуждения представленных клинических случаев обращает на себя внимание дифференцированное изменение дистантных маркеров костеобразования у пациентов. Индексы ОК находились в пределах референтных значений, в отличие от ЩФ, концентрация ко-

торой в крови повышалась в разной степени у всех пациентов (табл.1).

ЩФ считается маркером клеточного созревания [13], ОК отражает дифференцировку стромальных стволовых клеток в секретирующие остеобласты и начальные этапы продукции матрикса костной ткани [10]. Взятые вместе, они свидетельствуют о функциональной активности остеобластов при ремоделировании кости. При этом синтез ОК, в отличие от ЩФ, зависит от витаминов К и Д. В условиях повышенного содержания в крови Crosslaps у пациентов с НО можно предположить блок дифференцировки остеобластов, нарушение продукции и усиление деградации костного матрикса, активацию остеокластов, дефицит жирорастворимых витаминов, а также витамина С, необходимого для поддержания *in vitro* культуры остеобластов и синтеза коллагена [10].

Особое значение для регуляции метаболизма и ремоделирования костной ткани играет эндокринная система. Известно, что анаболические и рецепторные эффекты СТГ приводят к стимуляции секреторной активности остеобластов в отношении коллагена I типа, ЩФ и ОК [17], усилению процессов ремоделирования кости через активацию остеокластов [10]. Высокие дозы глюкокортикоидов, ведущих стресс-реализующих гормонов, подавляют костеобразование и активируют резорбцию костной ткани, в малых дозах, напротив, стимулируют остеобласты *in vitro* [10].

В ответ на травму и последующий остеосинтез развивается выраженный стресс, сопровождающийся стадийным увеличением в периферической крови адренкортикотропина, соматотропина, глюкокортикоидов, паратиреоидного гормона (ПТГ) [11]. Так, через 1 мес. после операции биоактивного на костного остеосинтеза средний уровень кортизола в крови у травматологических больных составляет 30 мкг/дл [6]. У пациентов, страдающих НО, через 1 месяц после операции концентрации корти-

зола, СТГ и ПТГ остаются в референтных пределах (табл. 1), что следует трактовать как фазу истощения ОАС. Более того, у пациента 2 отмечался гипопаратиреоз, характеризующийся падением концентрации ПТГ на фоне гипокальциемии (табл. 1).

Согласно ранее полученным результатам [6], применение у травматологических больных биоактивных имплантатов стимулирует и снижает индексы крови, отражающие соответственно костную репарацию (СТГ, ОК, ЩФ, кальций) и резорбцию кости (Crosslaps, кортизол) [10, 20]. При этом высокое содержание кальция в сыворотке крови как в момент операции, так и в динамике восстановления является важнейшим предиктором успешного остеосинтеза.

У всех больных с НО через 1 месяц после хирургической коррекции наблюдалось снижение уровня общего кальция в сыворотке крови ниже возрастной нормы, в то время как до операции значения показателя варьировали в рекомендуемых пределах. Также все пациенты демонстрировали низкое соотношение кальций/фосфор сыворотки (в норме близко к 2:1), самые неблагоприятные показатели кальций-фосфорного обмена наблюдались у пациента 1.

Считается, что непереносимым условием хирургической коррекции деформаций у больных НО является проведение не менее двух курсов консервативного лечения на протяжении 1 года, предшествующего вмешательству [8, 18].

Результаты оперативного лечения с применением интрамедуллярного армирования костных сегментов у пациентов, страдающих НО, можно определить как неоднозначные. С точки зрения травматологии, была достигнута консолидация костных сегментов. В то же время после демонтажа аппаратов Илизарова при тяжелой форме заболевания снова появлялись небольшие угловые деформации в местах костной мозоли, что свидетельствует о снижении механических свойств костной ткани.

Таблица 1
Характеристика дистантных маркеров костного ремоделирования и остеотропных гормонов сыворотки крови через 1 месяц после биоактивного интрамедуллярного остеосинтеза

Показатели	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3
Возраст, лет	6,5	18	18
Пол	муж.	жен.	муж.
УЗ-денситометрия нижних конечностей, Индекс костной прочности, STI, %	правая – 50 % левая – 50 %	правая – 50 % левая – 62 %	правая – не обследовалась левая – 52 %
Кальций общий, мМ/л	1,58 (0,81-1,45)	1,78 (2,19-2,55)	1,61 (2,19-2,55)
Кальций общий, % от фона (до операции)	71,8	80,2	60,2
Фосфор, мМ/л	1,73 (0,81-1,45)	1,67 (0,81-1,45)	1,53 (0,81-1,45)
Соотношение кальций/фосфор сыворотки крови	0,91	1,07	1,05
Щелочная фосфатаза, Е/л	327,3 (<270)	299,5 (<270)	364,0 (<270)
Костный изофермент щелочной фосфатазы, Е/л	35,56 (15,0-41,0)	49,2 (11,6-29,6)	125,3 (11,6-29,6)
Остеокальцин, нг/мл	23,36 (2,8-41,0)	10,37 (11,4-24,4)	17,2 (11,4-24,4)
CrossLaps, нг/мл	0,696 (0,142-0,522)	0,733 (0,251-0,761)	1,295 (0,251-0,761)
Кортизол, мкг/дл	11,5 (7,0-25,0)	21,5 (7,0-25,0)	18,3 (7,0-25,0)
СТГ, нг/мл	0,55 (0-6,8)	2,42 (0-6,8)	0,0 (0-6,8)
ПТГ, пг/мл	26,31 (21-45)	10,79 (21-45)	32,71 (21-45)

Примечание: в скобках указаны референтные значения показателей.

Использование спиц, несущих КФ покрытие, для интрамедуллярного остеосинтеза у данной категории больных не позволило достигнуть отдаленных результатов хирургической коррекции, по-видимому, по двум причинам: оперативное лечение ортопедической патологии выполнялось без медикаментозного сопровождения, использованное КФ покрытие не внесло ожидаемые эпигенетические коррективы в течение заболевания.

В связи с этим представляются весьма обоснованными попытки коррекции НО посредством трансплантации стромальных стволовых клеток [7]. Согласно идеологии, заложенной в

основу таких методов, дефектные механоциты (пре- и остеобласты, хондробласты и др.) должны быть удалены из организма больного и заменены донорскими клетками [16]. Тем не менее, простая инъекция взвеси клеток не дает ожидаемого образования костной ткани. Для реализации своего остеогенного потенциала стромальные механоциты должны быть фиксированы на трехмерном носителе, поэтому перспективным направлением развития хирургической коррекции НО является, на наш взгляд, техника гибридных имплантатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с несовершенным остеогенезом применение интрамедуллярного биоактивного остеосинтеза способствует кратковременной коррекции скелетных деформаций. В то же время, после демонтажа аппаратов Илизарова при тяжелой форме заболевания снова появлялись небольшие угловые деформации в местах костной мозоли, что свидетельствует о снижении механических свойств костной ткани.

Через 1 месяц после оперативного вмешательства концентрации кортизола, СТГ и ПТГ остаются в референтных пределах. В сыворотке крови отмечаются уменьшение уровня общего кальция ниже возрастной нормы, низкое соотношение кальция/фосфор. Это может свидетельствовать об истощении регуляторных механизмов ремоделирования поврежденной костной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болотов, Д. Д. Эндокринная регуляция репаративного процесса при возмещении межсегментарного дефекта костей в области коленного сустава методом чрескостного остеосинтеза / Д. Д. Болотов, Л. М. Куфтырев // Гений ортопедии. – 2003. – № 2. – С. 54–57.
2. Зависимость остеогенных свойств клеток костного мозга от рельефа и растворимости кальцийфосфатных покрытий / И. А. Хлусов [и др.] // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. – 2006. – Т. 141, № 1. – С. 107–112.
3. Закономерности структурной организации систем жизнеобеспечения в норме и при развитии патологического процесса / Е. Д. Гольдберг [и др.]. – Томск, 1996. – 304 с.
4. Карлов, А. В. Зависимость процессов репаративного остеогенеза от поверхностных свойств имплантатов для остеосинтеза / А. В. Карлов, И. А. Хлусов // Гений ортопедии. – 2003. – № 3. – С. 46–51.
5. Регуляция поведения клеток фосфатами кальция in vitro, синтезированными механохимическим методом / А. В. Карлов [и др.] // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. – 2004. – Т. 138, № 9. – С. 356–360.
6. Маркеры остеогенеза в периферической крови как патогенетические факторы и предикторы системных эффектов имплантатов для остеосинтеза / Т. В. Дружинина [и др.] // Гений ортопедии. – 2007. – № 4. – С. 83–88.
7. Мезенхимальные стволовые клетки / Г. Т. Сухих [и др.] // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. – 2002. – № 2. – С. 124–131.
8. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / С. И. Козлова [и др.]. – М., 1996. – 416 с.
9. Остеоиндуктивные, остеокондуктивные и электрохимические свойства кальцийфосфатных покрытий на титановых имплантатах и влияние их на минеральный обмен при переломах трубчатых костей в эксперименте / А. В. Карлов [и др.] // Гений ортопедии. – 1999. – № 4. – С. 28–33.
10. Ригтз, Б. Л. Остеопороз : этиология, диагностика, лечение : пер. с англ. / Б. Л. Ригтз, Л. Дж. Мелтон. – СПб. : БИНОМ, 2000. – 558 с.
11. Свешников, А. А. Изменение концентрации остеотропных гормонов, остеокальцина, гормонов стресс-группы при лечении чрез- и межвертельных переломов / А. А. Свешников, А. В. Каминский, Т. А. Ларионова // Гений ортопедии. – 2007. – № 3. – С. 48–52.
12. Современные технологии и направления лабораторной диагностики Уральского НИИ травматологии и ортопедии им. В. Д. Чаклина / А. И. Реутов [и др.] // Научно-исследовательская работа Ур. НИИ травматологии и ортопедии им. В. Д. Чаклина : сб. статей. – Екатеринбург, 2006. – С. 88–99.
13. Хейхоу, Ф. Г. Гематологическая цитохимия / Ф. Г. Хейхоу, Д. Кваглино. – М. : Медицина, 1983. – 320 с.
14. Age-related changes in bone biochemical markers and their relationship with bone mineral density in normal Chinese women / Y. Z. Pi [et al.] // J. Bone Mineral Metab. – 2006. – Vol. 24, No 5. – P. 380–385.
15. Clinical Guide to Laboratory Tests / ed. N. W. Tietz. – Philadelphia, PA : WB Saunders Company, 1995. – 3rd Ed. – 102 p.
16. Gene targeting in stem cells from individuals with osteogenesis imperfecta / J. R. Chamberlain [et al.] // Science. – 2004. – Vol. 303. – P. 1198–1201.
17. Growth hormone stimulates proliferation and differentiation of normal human osteoblast-like cells in vitro / M. Kassam [et al.] // Calcif. Tissue Int. – 1993. – Vol. 52. – P. 222–226.
18. Marini, J. C. Osteogenesis imperfecta : rehabilitation and prospects for gene therapy / J. C. Marini, N. L. Gerber // JAMA. – 1997. – Vol. 277. – P. 746–750.
19. Sillence, D. O. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta / D. O. Sillence, A. Senn, D. M. Danks // J. Med. Genet. – 1979. – Vol. 16. – P. 101–116.
20. The study of bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with active rheumatoid arthritis / S. Momohara [et al.] // Mod. Rheumatol. – 2005. – Vol. 15. – P. 410–414.

Рукопись поступила 18.06.08.